穿心莲内酯固体分散体的初步稳定性研究

张守德[1,3]，赵国巍[2,3]*，刘　梦[4]，敖　腾[3]，冯唐德[3]

（1. 南昌大学第一附属医院影像科，PET 中心，江西南昌 330006；2. 湖北第二师范学院植物抗癌活性物质提纯与应用湖北省重点实验室，湖北武汉 430205；3. 江西中医药大学现代中药制剂教育部重点实验室，江西南昌 330004；
4. 江西中医药大学附属医院药学部，江西南昌 330006）

摘要：该研究以 Soluplus® 为载体，采用喷雾干燥法制备了穿心莲内酯固体分散体，并以固体分散体的吸湿性、分子间相互作用、热稳定性、相对结晶度及溶出行为作为评价指标，考察了制品在不同温度［(40±2) 和 (60±2)℃］、不同相对湿度［(55±5)%、(75±5)%、(95±5)%］条件下的贮存稳定性。结果显示，受温度和相对湿度的影响，穿心莲内酯固体分散体的吸湿性、分子间相互作用、热稳定性、相对结晶度均发生了显著变化，进而导致溶出速率及溶出率下降。体外溶出结果还显示，在 (40±2)℃的贮存条件下，虽然固体分散体的溶出率随相对湿度的增加而下降，但相较于原料药仍具有增溶优势；而在 (60±2)℃的贮存条件下，即使相对湿度较低（55%），固体分散体的溶出率也已经下降到与原料药相仿的程度，增溶优势被完全破坏。结果表明，高温对该穿心莲内酯固体分散体的溶出稳定性影响较大。因此，该制剂应在温度≤ (40±2)℃、相对湿度≤ (55±5)%的环境下贮存。

关键词：穿心莲内酯；难溶性药物；Soluplus®；固体分散体；贮存稳定性；温度；相对湿度；体外溶出

中图分类号：R943；R944.9　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1001-8255(2025)02-0217-07

引用：张守德，赵国巍，刘　梦，等．穿心莲内酯固体分散体的初步稳定性研究［J］．中国医药工业杂志，2025, 56(2): 217-223．DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2025.02.010

Preliminary Stability Study of Andrographolide Solid Dispersions

ZHANG Shoude[1,3], ZHAO Guowei[2,3]*, LIU Meng[4], AO Teng[3], FENG Tangde[3]

(*1. PET Center, Dept. of Radiology, the First Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang 330006;*
2. Hubei Key Lab. of Purification and Application of Plant Anti-cancer Active Ingredients, Hubei University of Education, Wuhan 430205;
3. Key Lab. of Modern Preparation of Traditional Chinese Medicine, Ministry of Education, Jiangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanchang 330004; 4. Dept. of Pharmacy, Affiliated Hospital of Jiangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanchang 330006)

ABSTRACT: The andrographolide solid dispersions with Soluplus® as a carrier were prepared by spray drying method. The hygroscopicity, intermolecular interaction, thermal stability, relative crystallinity, and dissolution behavior of the solid dispersions were used as evaluation indicators to investigate the storage stability of the products under different temperature［(40±2) and (60±2)℃］and relative humidity［(55±5)%, (75±5)% and (95±5)%］conditions. The results indicated that the hygroscopicity, intermolecular interaction, thermal stability, and relative crystallinity of andrographolide solid dispersions were significantly altered by the effects of temperature and relative humidity, which in turn led to a decrease in dissolution rate and dissolution. The results of dissolution *in vitro* also showed that under the storage condition of (40±2)℃, although the dissolution of solid dispersion decreased with the increasing of relative humidity, it still had a solubilization advantage compared to the bulk drug. However, under the storage condition of (60±2)℃, even with a relative humidity (55%), the dissolution of the solid dispersions had decreased to a level similar to that of API, indicating that the solubilization advantage of solid dispersion was completely destroyed. These results showed that high temperature had a more significant impact on the dissolution stability of andrographolide solid dispersions. Therefore, this product should be stored in an environment with a temperature of no more then (40±2)℃ and a relative humidity of no more then (55±5)%.

Key Words: andrographolide; poorly water-soluble drug; Soluplus®; solid dispersion; storage stability; temperature; relative humidity; *in vitro* dissolution

目前，90%的候选药物都属于水难溶性药物[1]。它们往往具有显著的药理活性，但却受水溶性差的影响，显示较低的口服生物利用度。这严重限制了药物的开发与利用。

固体分散体（solid dispersion，SD）技术通过药物与载体的相互作用或转变药物的晶体结构，来增强难溶性药物的溶解性[2—3]。然而，由于SD处于高能状态，存在向低能态转变的趋势，因此SD在贮存过程中极易受到外界环境因素的影响，出现老化现象（如硬度增加、结晶度增大、相分离等），严重影响药物疗效。因此，有必要考察环境温度、相对湿度对SD稳定性的影响，为后期的贮存和运输提供参考[4]。

穿心莲内酯（andrographolide，**1**）是爵床科植物穿心莲的主要有效成分之一，具有多种药理作用，但水溶性较差、口服生物利用度低，限制了临床应用。聚乙烯己内酰胺 - 聚乙酸乙烯酯 - 聚乙二醇接枝共聚物（Soluplus®）作为两亲性非离子型药用高分子材料，具有增溶、抑晶、空间稳定等作用，在提高难溶性药物溶出方面应用广泛[3,5]。本课题组在前期研究[6—7]中考察了不同载体材料对SD性质的影响，结果显示**1**-Soluplus®固体分散体（以下简称**1**-SD）的理化性质及增溶效果较佳，且其中的**1**主要以无定型状态存在。本研究以**1**-SD为研究对象，继续考察贮存环境的温度和相对湿度（relative humidity，RH）对**1**-SD理化性质的影响及变化趋势，以期为**1**-SD的贮存和运输条件研究提供数据支持。

1　仪器与试药

B-290型喷雾干燥机（瑞士Büchi有限公司）；Spectrum Two型傅里叶变换红外光谱仪、Diamond DSC型差示扫描量热分析仪均购自美国PerkinElmer公司；D8 Advance型X射线衍射仪（德国布鲁克公司）；1260型高效液相色谱仪（美国Agilent公司）；ZRS-8G型溶出度仪（天津市天大天发科技有限公司）。

1原料药（西安丰足生物科技有限公司，含量98%，批号201405）；**1**对照品（中国食品药品检定研究院，纯度98%，批号110797-200307）；Soluplus®（德国BASF公司）；α-氧化铝（上海阿拉丁生化科技股份有限公司）；其余试剂均为分析纯。

2　方法与结果

2.1　样品的制备

2.1.1　SD

精密称定质量比为1∶3的**1**与Soluplus®，加入80%乙醇，水浴条件下搅拌溶解。采用喷雾干燥法[4,8]制备**1**-SD，设置进样温度为50 ℃，进样速度为5 mL/min，风量为40～50 m^3/h。收集干燥后的固体，即得。

2.1.2　物理混合物（physical mixture，PM）

将**1**与Soluplus®研细，分别过250 μm孔径的筛网，然后按1∶3的质量比混匀，即得。

2.2　含量测定方法

2.2.1　色谱条件[4,7,9]

色谱柱　依利特C_{18}柱（4.6 mm×150 mm，5 μm）；流动相　60%甲醇；检测波长　225 nm；柱温　30 ℃；流速　1 mL/min；进样量　10 μL。

2.2.2　标准曲线及方法学验证

精密称取**1**对照品适量，置50 mL量瓶中，以甲醇定容，再稀释至适当质量浓度（240 μg/mL），作为标准贮备液。然后用60%甲醇稀释得到系列质量浓度（3.49～46.63 μg/mL）的线性溶液，按“**2.2.1**”项下色谱条件进样测定，记录峰面积（*Y*）。结果表明，**1**质量浓度（*c*）为3.49～46.63 μg/mL时与峰面积线性关系良好，标准曲线方程为*Y*=22.817*c*+12.712，R^2=0.999 1，并且方法的精密度、稳定性和回收率结果均符合要求。

2.3　吸湿性测定

根据ChP 2020年版四部通则《9103药物引湿性试验指导原则》及相关文献[3—4]，在已恒重的具塞玻璃称量瓶（记作m_1）底部放入厚约1 mm、减

收稿日期：2024-07-31

基金项目：江西省中医药管理局科技计划项目（2023A0374）、江西省卫生健康委科技计划资助项目（202211402）、江西中医药大学现代中药制剂教育部重点实验室2024年立项开发基金（Zdsys-202404）、湖北第二师范学院引进人才科研启动基金（ESRC20240004）

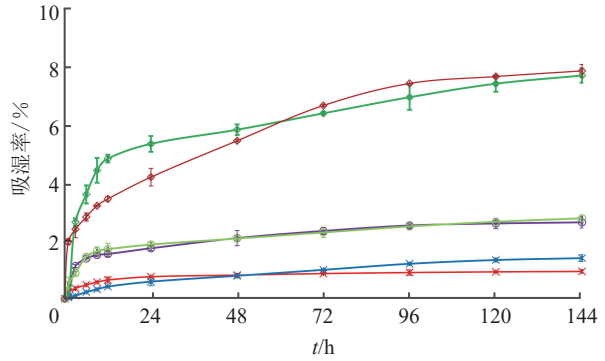
作者简介：张守德（1993—），男，硕士，助理工程师，从事药物新技术与新剂型的研发。

通信作者：赵国巍（1979—），女，博士，副教授，硕士生导师，从事药物新剂型与新技术的研究。

E-mail：weiweihaoyunqi@163.com

压干燥 24 h 至恒重的 **1**-SD 粉末，精密称定（记作 m_2），分别在（40±2）℃ /RH（55±5）%、（40±2）℃ / RH（75±5）%、（40±2）℃ /RH（95±5）%、（60±2）℃ / RH（55±5）%、（60±2）℃ /RH（75±5）%、（60±2）℃ / RH（95±5）%条件下放置一定时间后取出，精密称定（记作 m_3），计算吸湿率，绘制吸湿曲线。平行检测 3 次，结果如图 1 所示。

结果表明，当 RH ≤（75±5）% 时，**1**-SD 在（40±2）℃和（60±2）℃条件下的吸湿率均较低（<3%）；当 RH 达到（95±5）%时，**1**-SD 的吸湿率显著增大，同时观察到 **1**-SD 从松散的粉体状变成黏稠的膏状。这说明高湿度条件下（RH>75%），**1**-SD 的吸湿性变强，贮存时易吸收大量水分子，进而影响其物相状态和稳定性。



×—RH 55%+40 ℃; ○—RH 75%+60 ℃; ◇—RH 95%+40 ℃; ×—RH 55%+60 ℃; ○—RH 75%+60 ℃; ◇—RH 95%+60 ℃。

图 1 不同温度、RH 条件下 1-SD 的吸湿曲线（n=3）

Fig.1 Hygroscopicity Curves of **1**-SD Stored under Different Conditions (n=3)

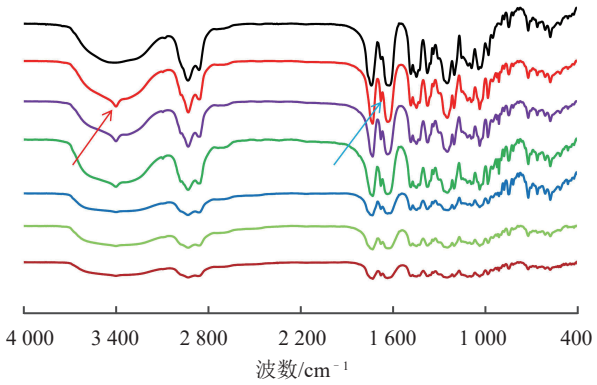
2.4 稳定性考察

稳定性考察方法参考文献[4]。将 **1**-SD 粉末减压干燥至恒重，取适量平铺在培养皿中，厚度≤ 4 mm，在“**2.3**”项下的贮存条件下放置 30 d 后取出，进行 SD 的理化性质分析。

2.4.1 FT-IR 分析

取适量 **1**-SD 粉末，与溴化钾混合压片，进行 FT-IR 扫描[3—4]。扫描范围为 4 000 ～ 400 cm^{-1}，分辨率为 4 cm^{-1}。结果如图 2、表 1 所示。

前期研究[7]表明，**1**-SD 中 **1** 与 Soluplus® 之间存在分子间相互作用。受到温度和 RH 的影响，**1**-SD 中 **1** 的—OH 吸收峰位置均发生了红移，而—C=O 吸收峰位置没有明显变化[10]。这表明 **1**-SD 吸湿后，水分子进入 SD 内部可能会与 **1** 或载体材料发生分子间相互作用，进而影响 **1** 和载体材料之间的分子间相互作用。



注：红色箭头指示 OH 峰位置，蓝色箭头指示 C=O 峰位置。—新鲜 SD；—RH55% +40 ℃；—RH75% +40 ℃；—RH95% +40 ℃；—RH55% +60 ℃；—RH75% +60 ℃；—RH95% +60 ℃。

图 2 不同贮存条件下 1-SD 的 FT-IR 谱图

Fig.2 FT-IR Spectra of **1**-SD Stored under Different Conditions

表 1 不同温度 /RH 条件下的 1-SD 中—OH 和—C=O 吸收峰的位置

Tab.1 Peak Positions of —OH and —C=O of **1**-SD Stored under Different Conditions

样品	—OH 峰位置 /（cm^{-1}）	—C=O 峰位置 /（cm^{-1}）
新鲜 **1**-SD	3 405.54	1 674.49
40 ℃、RH 55%下的 **1**-SD	3 399.29	1 675.60
40 ℃、RH 75%下的 **1**-SD	3 401.40	1 675.52
40 ℃、RH 95%下的 **1**-SD	3 395.29	1 675.81
60 ℃、RH 55%下的 **1**-SD	3 398.80	1 675.45
60 ℃、RH 75%下的 **1**-SD	3 399.87	1 675.27
60 ℃、RH 95%下的 **1**-SD	3 397.72	1 675.59

2.4.2 TGA

称取适量 **1**-SD 粉末，置铝坩埚中，以氮气为氛围气，加热温度为 30 ～ 480 ℃，升温速率为 10 ℃ /min[3—4]。结果如图 3、表 2 所示。

1-SD 的质量减轻 5% 需要通过水分子挥发和内

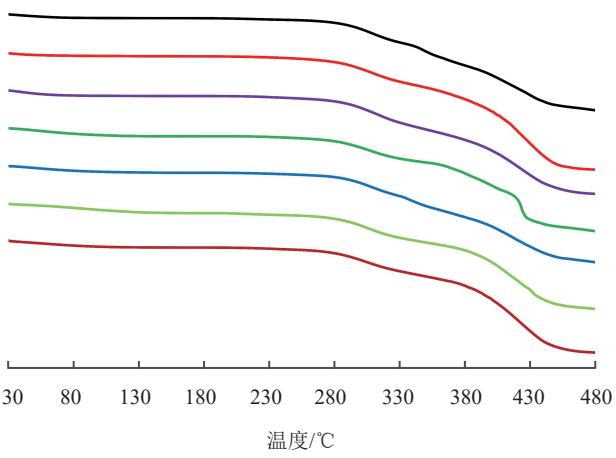


图 3　不同温度 /RH 条件下贮存的 1-SD 的 TGA 曲线

Fig.3　TGA Curves of **1**-SD Stored under Different Conditions

表 2　不同温度 /RH 条件下贮存的 1-SD 的 T_i 值

Tab.2　T_i Values of **1**-SD Stored under Different Conditions

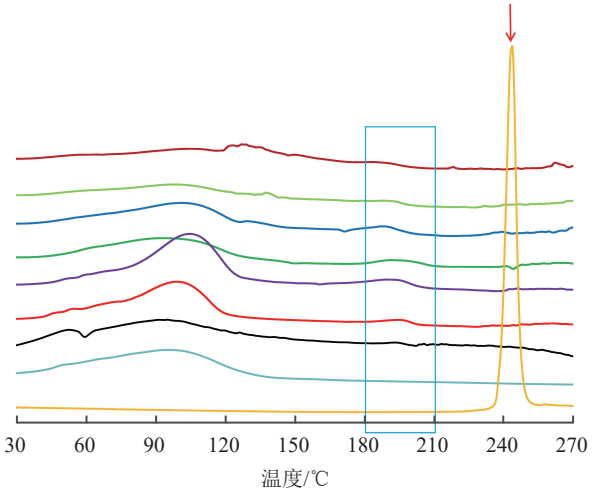
样品	T_i/℃
新鲜 **1**-SD	255.5
40 ℃、RH 55%下的 **1**-SD	247.1
40 ℃、RH 75%下的 **1**-SD	207.4
40 ℃、RH 95%下的 **1**-SD	86.4
60 ℃、RH 55%下的 **1**-SD	117.7
60 ℃、RH 75%下的 **1**-SD	102.9
60 ℃、RH 95%下的 **1**-SD	106.2

部成分气化 2 种方式实现，但二者引起质量减轻所需的温度不同。放置温度为 (40±2) ℃时，**1**-SD 的热稳定性较强，相应的气化温度较高，需要在加热过程中获得更多能量才能使内部成分气化。因此，在该条件贮存的 **1**-SD 质量要减轻 5%，首先要依赖水分子的挥发，然后升温至一定程度后，内部成分才开始气化。在此条件下，通过 2 种方式共同作用，实现 **1**-SD 失重 5%。在 (40±2) ℃下，当 RH ≤ (75±5) %时，**1**-SD 的吸湿性较小 (<3%)，质量减轻 5%需要的加热时间较长、需达到的温度较高，使得 T_i 值 (即加热过程中样品质量损失 5%时的温度值) 较高 (>200 ℃)。而在 40 ℃、RH 95% 条件下贮存的 **1**-SD，T_i 值仅为 86.4 ℃，主要是由于该条件下 **1**-SD 的吸湿性约为 7%，加热过程中水分子挥发造成的质量损失即可基本达成失重 5%的目标；而相较于内部成分的气化，水分子挥发需要的能量和温度较低，导致 T_i 值较低 (该 T_i 值可能未达到内部成分的气化温度)。由表 2 可见，在 RH 55% 和 75%条件下，60 ℃下贮存 **1**-SD 的 T_i 值较低。推测原因是：高温贮存条件会破坏 SD 的热稳定性，使其内部成分气化所需的温度降低，导致加热过程中其质量减轻 5%需要的能量和温度下降。在 60 ℃、RH 95%条件下，**1**-SD 的吸湿性约为 7%，且热稳定性较差，推测其 T_i 值应低于 40 ℃、RH 95%条件下 **1**-SD 的 T_i 值；但事实却相反。这可能是因为是 **1**-SD 在高温、高湿条件下贮存，外观由粉末逐渐转变为块状或颗粒状团聚物，可能会阻碍水分子的挥发，使质量减轻 5%需要更长的加热时间，加热温度也相应升高，最终导致其 T_i 值高于 86.4 ℃。

2.4.3　DSC 分析

称取 **1**-SD 粉末适量，置铝坩埚内，加盖密封后进行 DSC 分析 [3—4]，扫描温度为 30 ～ 270 ℃，升温速率为 40 ℃ /min，测定前采用标准物质铟进行仪器校正。结果如图 4 所示。

1 是典型的晶体物质，在 230 ～ 260 ℃处有 1



注：红色箭头指示原料药中 **1** 的吸热峰；蓝色线框指示 **1**-SD 中 **1** 的吸热峰区。

—RH 95% +60 ℃；—RH 75% +60 ℃；—RH 55% +60 ℃；
—RH 95% +40 ℃；—RH 75% +40 ℃；—RH55% +40 ℃；
—新鲜 **1**-SD；—载体；—**1**。

图 4　不同温度、RH 条件下 1-SD 的 DSC 曲线

Fig.4　DSC Curves of **1**-SD under Different Conditions

个尖锐的吸热峰。新鲜 **1**-SD 在 180 ～ 210 ℃的吸热峰很微弱，说明其中的 **1** 主要以无定型态存在，仅存在极微量的晶体 **1**；并且，由于 **1** 与载体间发生了相互作用，导致吸热峰位置前移[7]。在不同温度、RH 条件下贮存后，**1**-SD 中的 **1** 在 180 ～ 210 ℃处吸热峰峰形明显增大，可能是受温度和 RH 的影响，SD 中部分 **1** 开始从无定型转变为晶体，吸热量增大。

2.4.4 XRD 分析

采用内标（α- 氧化铝）法测定 SD 中药物的相对结晶度（relative crystallinity，RC）[10—11]。以 9.9°、12.0°、14.9°、15.0° 和 15.8° 处的 5 个峰作为 **1**-SD 中晶体 **1** 的特征衍射峰，35.1°、37.7°、43.3°、52.5° 和 57.5° 处的 5 个峰作为内标 α- 氧化铝的特征衍射峰。将 PM 1.00 g 与 α- 氧化铝 0.20 g 研磨混匀，分别测定二者特征衍射峰，计算 PM 及其与内标的峰面积之和，记为 I_{PM} 和 $I_{\alpha\text{-氧化铝-PM}}$；另将 **1**-SD 1.00 g 与 α- 氧化铝 0.20 g 研磨混匀，分别测定两者特征衍射峰，计算 **1**-SD 及其与内标的峰面积之和，记为 I_{SD} 和 $I_{\alpha\text{-氧化铝-SD}}$。以 PM 中晶体 **1** 的 RC 为 100%，作为参照，照下式计算 **1**-SD 中 **1** 的 RC。

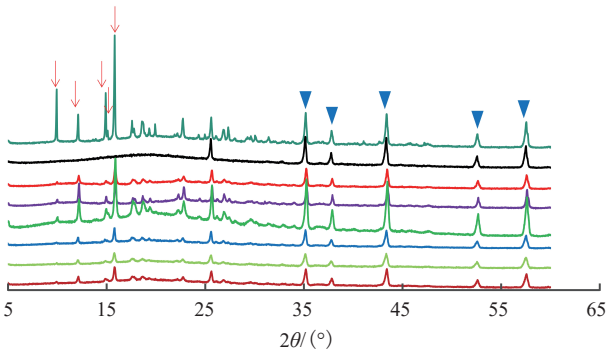
$$\frac{I_{SD}/I_{\alpha\text{-氧化铝-SD}}}{I_{PM}/I_{\alpha\text{-氧化铝-SD}}}=\frac{RC}{100\%}$$

称取 **1**-SD 样品粉末适量，使用 XRD 分析其中药物的存在状态和晶型[3—4]。测定条件：辐射源 Cu Kα 靶；电压 40 kV；电流 40 mA；扫描范围（2θ）5° ～ 60°；波长 0.154 1 nm；扫描速率 8 (°)/min。

结果如图 5、表 3 所示，**1** 在新鲜 **1**-SD 中主要以无定型态存在[7]。**1**-SD 在不同温度、RH 条件下放置 30 d 后，其 RC 随着 RH 的增大呈现升高趋势。综合 TGA、DSC 和 XRD 结果，可以看出当 RH ≥ (55±5) %时，**1**-SD 中部分 **1** 就开始从无定型态转变为晶体，且 RH 越大，重结晶的趋势越显著。

2.4.5 溶出试验

采用 ChP 2020 年版四部通则 0931 第二法（桨法）进行溶出试验，设置转速为 100 r/min、水浴温度为 (37±0.5) ℃，溶出介质为超声脱气的双蒸水 900 mL[12—13]。称取 **1**-SD 粉末 0.25 g，投入转篮内进行溶出试验，在 5、10、15、30、45、60、90、120 min



注：红色箭头指示 **1** 特征衍射峰；蓝色三角形指示 α- 氧化铝特征衍射峰。

—新鲜 PM；—新鲜 **1**-SD；—RH 55% +40 ℃；—RH 75% +40 ℃；—RH 95% +40 ℃；—RH 55% +60 ℃；—RH 75% +60 ℃；—RH 95% +60 ℃。

图 5 不同温度、RH 条件下 1-SD 的 XRD 图谱

Fig.5 XRD Curves of **1**-SD under Different Conditions

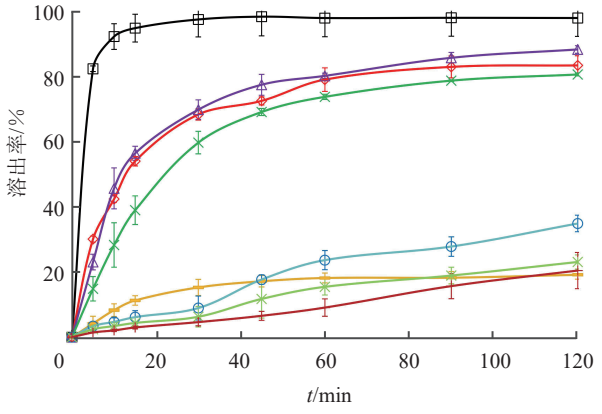
表 3 不同温度、RH 条件下 1-SD 的 RC

Tab.3 RC of **1**-SD under Different Conditions

样品	RC/%
新鲜 PM	100
新鲜 **1**-SD	0
40 ℃、RH 55%下的 **1**-SD	9.8
40 ℃、RH 75%下的 **1**-SD	9.7
40 ℃、RH 95%下的 **1**-SD	11.1
60 ℃、RH 55%下的 **1**-SD	6.1
60 ℃、RH 75%下的 **1**-SD	7.0
60 ℃、RH 95%下的 **1**-SD	8.2

时分别取样 1.5 mL（同时补充同温、等量双蒸水），经 0.22 μm 微孔滤膜过滤，取续滤液进行含量测定，计算溶出率。结果如图 6、表 4 所示。$Q_{30\ min}$、$Q_{60\ min}$ 表示 **1**-SD 在 30、60 min 时的溶出率，$t_{80\%}$ 表示溶出 80%时的时间。

在不同温度和 RH 环境下放置 30 d 后，**1**-SD 的溶出速率及程度随着 RH 的增大在不断下降。但在 (40±2) ℃条件下贮存的 **1**-SD，其溶出速率及程度还是远高于原料药 **1** 的，仍存在明显的增溶优势。在 (60±2) ℃条件下贮存的 **1**-SD，其 $t_{80\%}$ 都超过了 120 min 的测定时限，溶出速率和程度下降到与原料药 **1** 相仿的水平，SD 的增溶优势消失。这可能是在高温下长时间贮存后，**1**-SD 的物相状态从松散的粉末变为团聚的块状物，伴随有硬度增大、结晶度增



—**1**；□—新鲜 **1**-SD；◇—RH 55% +40 ℃；△—RH 75% +40 ℃；×—RH 95% +40 ℃；○—RH 55% +60 ℃；×—RH 75% +60 ℃；|—RH 95% +60 ℃。

图 6　不同温度、RH 条件下的 1-SD 的溶出曲线（*n*=6）

Fig.6　Dissolution Curves of **1**-SD under Different Conditions (*n*=6)

表 4　不同温度、RH 条件下 1-SD 的溶出参数

Tab.4　$Q_{30\ min}$、$Q_{60\ min}$、$t_{80\%}$ of **1**-SD under Different Conditions

条件	$Q_{30\ min}$/%	$Q_{60\ min}$/%	$t_{80\%}$/min
1 原料药	15.30	18.20	>120
新鲜 **1**-SD	97.75	98.19	4
RH 55% +40 ℃下的 **1**-SD	68.53	79.24	63
RH 75% +40 ℃下的 **1**-SD	70.00	80.40	60
RH 95% +40 ℃下的 **1**-SD	59.86	73.93	119
RH 55% +60 ℃下的 **1**-SD	8.97	23.70	>120
RH 75% +60 ℃下的 **1**-SD	6.29	15.49	>120
RH 95% +60 ℃下的 **1**-SD	4.64	9.10	>120

大的趋势，导致内部孔径被晶体或块状颗粒堵塞，孔隙率减小，溶出过程中水分子难以进入，进而阻碍 SD 中 **1** 的溶出。

3　讨论

XRD 是评价 SD 中药物形态（晶体、无定型）的常用方法之一[14]。一般认为，温度越高，分子的热运动越剧烈、运动范围越大，同时分子间的碰撞结合的频率就越大，就会加快结晶的速率，结晶度相应的就越高[4]。但本研究结果显示，**1**-SD 在高温条件下（60 ℃）的 RC 要低于其在低温（40 ℃）、同 RH 条件下的 RC。这可能是高温条件下，**1**-SD 逐渐固化，而块状或颗粒状的不均匀团聚物可能会使内部的分子运动范围受限，阻碍分子间的碰撞结合，从而相对减慢 SD 中 **1** 的结晶速率，减慢重结晶趋势[15—16]。

溶出速度对难溶性药物的生物利用度有重要影响。在（40±2）℃、不同 RH 条件下，虽然 **1**-SD 的 RC 显著增大，但其热稳定性相对较强，外观仍保持为粉末状，使得该条件下 **1**-SD 仍能发挥较好的增溶作用（与新鲜 **1**-SD 相比，该条件下药物的溶出速率及程度虽有所下降，但还是远高于 **1** 原料药的溶出速率及程度）。而在（60±2）℃、不同 RH 条件下贮存的 **1**-SD，溶出速率和溶出度下降到与原料药 **1** 相仿的水平，主要是由于在高温（60 ℃）下 **1**-SD 的热稳定性显著降低（T_i 值较小），物相状态转变为块状或颗粒状，硬度和结晶度显著增大，堵塞了内部孔径，阻碍水分子进入内部，造成 **1** 难以溶出。这表明 **1**-SD 的溶出速率和程度不仅与药物的理化性质（分子间相互作用、热稳定性、结晶度）有关，还与物相特征（表面形态、孔隙率、孔径等）有关。这些因素都可能成为制约 SD 溶出特性的关键因素，具体哪种因素的影响较大，需要根据载体材料、SD 的理化性质及物相特征进行具体分析。

本研究结果显示，当 RH>75%时，**1**-SD 的吸湿率显著升高；当 RH ≥ 55%时，**1**-SD 中 **1** 的—OH 吸收峰位置出现红移现象，T_i 值逐渐下降，DSC 图谱出现 **1** 的吸热峰，XRD 图谱出现 **1** 的重结晶衍射峰。这些结果表明，在 RH ≥ 55%时，即使 **1**-SD 还未发生显著吸湿，但水分子进入 SD 内部后，就开始破坏 **1** 与载体之间的相互作用，影响 SD 的热稳定性，促使 **1**-SD 中部分 **1** 从无定型形态转变为晶体形态，加速了重结晶趋势，最终影响 SD 中药物的溶出速率和程度。综合考虑，对于 **1**-SD 来说，温度对其贮存稳定性的影响更加明显，该制剂应在温度≤（40±2）℃、RH ≤（55±5）%环境下贮存。

参考文献：

[1]　MA Y Q, YANG Y, XIE J, *et al*. Novel nanocrystal-based solid dispersion with high drug loading, enhanced dissolution, and bioavailability of andrographolide [J]. *Int J Nanomedicine*, 2018, **13**: 3763-3779.

[2]　蔡　萍，曾庆云，赵国巍，等. 穿心莲内酯固体分散体片

的处方优化及初步稳定性考察 [J]. 中国医药工业杂志 , 2021, **52**(7): 928-933.

[3] 衷友泉 , 张守德 , 赵国巍 , 等. 湿度对穿心莲内酯固体分散体稳定性的影响 [J]. 中国医药工业杂志 , 2019, **50** (3): 308-314.

[4] 张俊芳 , 张守德 , 赵国巍 , 等. 温度和相对湿度对穿心莲内酯 - 泊洛沙姆 188 固体分散体稳定性的影响 [J]. 中成药 , 2022, **44**(7): 2077-2081.

[5] 解仲伯. 新型载体 Soluplus® 在灯盏花素固体分散体制备中的应用研究 [D]. 广州 : 广东药科大学硕士学位论文 , 2017.

[6] 曾庆云 , 赵国巍 , 欧丽泉 , 等. 不同制备方法、载体材料对穿心莲内酯固体分散体重结晶稳定性的影响 [J]. 中成药 , 2021, **43**(1): 11-16.

[7] ZHANG S D, ZENG Q Y, ZHAO G W, *et al*. Effect of carrier materials on the properties of the andrographolide solid dispersion [J]. *Braz J Pharm Sci*, 2020, **58**: e191023.

[8] ZHAO G W, ZENG Q Y, ZHANG S D, *et al*. Effect of carrier lipophilicity and preparation method on the properties of and rographolide-solid dispersion [J]. *Pharmaceutics*, 2019, **11**(2): 74.

[9] 赵国巍 , 张守德 , 梁新丽 , 等. 穿心莲内酯 - 聚乙二醇固体分散体的制备及体外评价 [J]. 中国医药工业杂志 , 2017, **48** (2): 200-203.

[10] 吴建鹏 , 黄剑锋 , 贺海燕 , 等. X 射线衍射物相定量分析内标法标准曲线库的建立 [J]. 岩矿测试 , 2006, **25**(3): 215-218.

[11] 张俊芳 , 赵国巍 , 蔡 萍 , 等. 固体分散体中药物结晶度定性定量测定方法研究进展 [J]. 中国新药杂志 , 2022, **31**(13): 1282-1287.

[12] 张守德 , 赵国巍 , 衷友泉 , 等. 穿心莲内酯聚丙烯酸树脂 II 固体分散体的制备及表征 [J]. 中国医院药学杂志 , 2019, **39**(23): 2370-2374.

[13] 刘 沛 , 常金花 , 薛禾菲 , 等. 不同制备工艺对薯蓣皂苷元固体分散体体外溶出、物相特征、体内药动学的影响 [J]. 中成药 , 2023, **45**(2): 349-357.

[14] 敖 腾 , 张俊芳 , 赵国巍 , 等. 基于多元数据分析的固体分散体粉体学性质及其与重结晶过程中相对结晶度的相关性研究 [J]. 中国现代应用药学 , 2023, **40**(16): 2260-2267.

[15] 明永强. 结构和空间受限聚合物体系结晶行为的计算机模拟研究 [D]. 镇江 : 江苏大学博士学位论文 , 2023.

[16] 赵梓年 , 沈惠玲. UHMWPE 非等温结晶行为及其微孔膜形态结构的研究 [C]// 第二届中国膜科学与技术报告会论文集. 第二届中国膜科学与技术报告会. 北京 : 中国膜工业协会 , 2005.

广告索引

封二 : 上海现代药物制剂工程研究中心有限公司

封三 : 鲁南厚普制药有限公司

封底 : 中国医药工业信息中心

180 页 : 公益广告